



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Das Negativsymptom Apathie : Eine Folge dysfunktionaler Entscheidungsfindung?

Kaiser, Stefan ; Hartmann-Riemer, Matthias N ; Tobler, Philippe N

Abstract: Die Apathie ist eine Dimension von Negativsymptomen, die zu erheblichen Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktion führt, ohne dass adäquate Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen. Die Apathie wird heute zunehmend als eine Reduktion von zielgerichtetem Verhalten definiert. Die dem zielgerichteten Verhalten zugrundeliegenden Prozesse lassen sich in einem Modell verstehen, das verschiedene Phasen der Entscheidungsfindung beinhaltet. Hierzu gehören die Generierung von Handlungsoptionen, die Bewertung und Auswahl von Handlungsoptionen und schliesslich das Lernen aus Handlungsergebnissen. Diese Prozesse und ihre Dysfunktionen lassen sich quantitativ erfassen, wie wir am Beispiel von Studien bei Patienten mit Schizophrenie zeigen. Dysfunktionen in allen genannten Entscheidungsphasen sind mit der Apathie assoziiert. Dieses Modell kann dazu dienen, die Entwicklung psychologischer und biologischer Therapieverfahren gezielter auf die zugrundeliegenden dysfunktionalen Prozesse aufzubauen. = Apathy is a dimension of negative symptoms that leads to significant impairment in everyday functioning. At the same time there are no adequate treatment options. Recently, apathy has been defined as a reduction of goal-directed behavior. The processes subserving goal-directed behavior can be understood with a model that includes sequential stages of decision making. These stages consist of generation of options for action, valuation and selection of options and learning from action outcomes. These processes and their dysfunctions can be measured quantitatively as is shown in recent studies including patients with schizophrenia. Dysfunctions in all three stages of decision making are associated with apathy. This model can be employed to target psychological and biological interventions more specifically at the underlying dysfunctional processes.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000299>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-147560>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Kaiser, Stefan; Hartmann-Riemer, Matthias N; Tobler, Philippe N (2017). Das Negativsymptom Apathie : Eine Folge dysfunktionaler Entscheidungsfindung? Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 65(1):37-43.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000299>

Das Negativsymptom Apathie – eine Folge dysfunktionaler Entscheidungsfindung?

Stefan Kaiser¹, Matthias Hartmann-Riemer¹, Philippe N. Tobler²

¹*Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich*

²*Labor zur Erforschung sozialer und neuronaler Systeme, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät,
Universität Zürich*

Korrespondierender Autor:

PD Dr. med. Stefan Kaiser

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Lenggstrasse 31

8032 Zürich

Schweiz

Email: stefan.kaiser@puk.zh.ch

Telefon: +41-44-384-2630

Zusammenfassung: Die Apathie ist eine Dimension von Negativsymptomen, die zu erheblichen Beeinträchtigungen in der Alltagsfunktion führt, ohne dass adäquate Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen. Die Apathie wird heute zunehmend als eine Reduktion von zielgerichtetem Verhalten definiert. Die dem zielgerichteten Verhalten zugrundeliegenden Prozesse lassen sich in einem Modell verstehen, das verschiedene Phasen der Entscheidungsfindung beinhaltet. Hierzu gehören die Generierung von Handlungsoptionen, die Bewertung und Auswahl von Handlungsoptionen und schliesslich das Lernen aus Handlungsergebnissen. Diese Prozesse und ihre Dysfunktionen lassen sich quantitativ erfassen, wie wir am Beispiel von Studien bei Patienten mit Schizophrenie zeigen. Dysfunktionen in allen genannten Entscheidungsphasen sind mit der Apathie assoziiert. Dieses Modell kann dazu dienen, die Entwicklung psychologischer und biologischer Therapieverfahren gezielter auf die zugrundeliegenden dysfunktionalen Prozesse aufzubauen.

Schlüsselwörter: Apathie, Negativsymptome, Schizophrenie, Entscheidungsfindung, Lernen

Abstract: Apathy is a dimension of negative symptoms that leads to significant impairment in everyday functioning. At the same time there are no adequate treatment options. Recently, apathy has been defined as a reduction of goal-directed behavior. The processes subserving goal-directed behavior can be understood with a model that includes sequential stages of decision making. These stages consist of generation of options for action, valuation and selection of options and learning from action outcomes. These processes and their dysfunctions can be measured quantitatively as is shown in recent studies including patients with schizophrenia. Dysfunctions in all three stages of decision making are associated with apathy. This model can be employed to target psychological and biological interventions more specifically at the underlying dysfunctional processes.

Key Words: Apathy, Negative symptoms, Schizophrenia, Decision Making, Learning

Apathie als Negativsymptom der Schizophrenie

Die Negativsymptome der Schizophrenie können als Verlust normaler psychischer Funktionen verstanden werden (Andreasen, 1982). Es besteht ein breiter Konsens, dass sich Negativsymptome in zwei Hauptdimensionen unterteilen lassen (Kaiser et al., 2016; Messinger et al., 2011). Die Symptomdimension Apathie umfasst Antriebsminderung (Avolition), sozialen Rückzug (Asozialität) und Freudlosigkeit (Anhedonie). Die Symptomdimension reduzierter Ausdruck umfasst Sprachverarmung (Alogie) sowie Affektverflachung. Das Symptom Apathie tritt nicht nur bei schizophrenen Psychosen auf. In der Psychiatrie wird Apathie zum Beispiel auch bei affektiven Störungen und Substanzstörungen beobachtet, in der Neurologie bei neurodegenerativen Erkrankungen oder fokalen Läsionen des präfrontalen Kortex oder der Basalganglien. Negativsymptome, insbesondere Apathie, gehen mit einer beeinträchtigten Alltagsfunktion einher. Gleichzeitig existieren keine effektiven Behandlungsoptionen (Aleman et al., 2016). Dies hängt auch damit zusammen, dass es bisher keine adäquaten Modelle von Entstehung und Aufrechterhaltung negativer Symptome gab. In diesem Artikel sollen aktuelle Forschungsergebnisse in ein Modell der Apathie integriert werden.

[Abbildung 1]

Apathie als dysfunktionale Entscheidungsfindung

Die Symptomdimension Apathie wurde in der Literatur auf unterschiedliche Weise definiert. Während lange ein Verlust von Motivation im Vordergrund stand, wird in der aktuellen Literatur die Apathie zunehmend als eine Reduktion zielgerichteten Verhaltens definiert (Levy & Dubois, 2006). Zielgerichtetes Verhalten benötigt eine Reihe motivationaler und kognitiver Prozesse, die zum Erreichen eines gewünschten Endzustandes – des Zieles – beitragen. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse lässt sich erreichen, wenn man zielgerichtetes Verhalten als Folge von Entscheidungsfindung versteht, die man schematisch wiederum in eine Reihe von Phasen unterteilen kann (siehe Abbildung 2) (Brown & Pluck, 2000; Kalis, Mojzisch, Schweizer & Kaiser, 2008).

Wir fassen hier die Entscheidungsphasen nur kurz zusammen und führen diese dann in den folgenden Abschnitten weiter aus. Die erste Phase umfasst die *Generierung von Handlungsoptionen*, zwischen denen in der Folge entschieden wird. Diese Phase ist nur notwendig, wenn die Handlungsoptionen nicht klar vorgegeben sind, was allerdings im Alltag sehr häufig vorkommt. Die zweite Phase ist die *Auswahl zwischen Handlungsoptionen*, also die eigentliche Entscheidungsfindung. Hier wird für jede Handlungsoption ein Wert bestimmt, der sich aus dem möglichen Nutzen und den möglichen Kosten der Option ergibt. Die Handlungsoption mit dem

höchsten Wert wird dann ausgewählt und umgesetzt. Jede ausgeführte Handlungsoption führt zu einem Ergebnis, das vom Organismus zum *Lernen aus dem Handlungsergebnis* genutzt wird. Eine Dysfunktion in jeder Phase der Entscheidungsfindung kann zu einer Reduktion zielgerichteten Verhaltens – also zur Apathie – führen, wie wir im Folgenden ausführen werden.

[Abbildung 2]

Generierung von Handlungsoptionen

Die Forschung zur Entscheidungsfindung hat bisher vor allem auf die Auswahl von Handlungsoptionen und das Lernen aus Handlungsergebnissen fokussiert (Kalis, Kaiser & Mojzisch, 2013). Hier wird vorausgesetzt, dass die Optionen, zwischen denen ausgewählt wird, bereits definiert sind. Während dies unter kontrollierten experimentellen Bedingungen in der Regel der Fall ist, kann in häufig unstrukturierten Alltagssituationen nicht davon ausgegangen werden. In diesen Fällen müssen mögliche Handlungsoptionen zunächst eigenständig generiert werden, bevor überhaupt eine Auswahl möglich ist. Wir haben daher vorgeschlagen, *option generation* als eigene Entscheidungs- bzw. Handlungsphase zu definieren, die in unstrukturierten Situationen der Auswahl vorangeht.

Wenn nun eine Person nicht in der Lage ist, Handlungsoptionen zu generieren, hat dies unterschiedliche Effekte je nach Art der Situation. In einer einfachen Entscheidungssituation mit vorgegebenen Handlungsoptionen wird ein solches Defizit keine grossen Auswirkungen haben. In unstrukturierten Alltagssituation ohne vorgegebene Handlungsoptionen wird die Person jedoch in ihrer Handlungsfähigkeit eingeschränkt. Diese Zusammenhänge sind bisher nur unzureichend untersucht worden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Handlungsfähigkeit von Patienten mit schizophrenen Psychosen insbesondere in unstrukturierten Situationen mit wenigen Vorgaben eingeschränkt ist (Revheim et al., 2006).

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie haben wir die Hypothese untersucht, dass schizophrene Patienten mit Apathie eine Reduktion der Anzahl generierter Handlungsoptionen in Alltagssituationen aufweisen (Hartmann, Kluge, et al., 2015). In der Studie wurden Alltagssituationen präsentiert und die Studienteilnehmer aufgefordert, Optionen zu generieren und zu verbalisieren. Dabei wurden unterschiedliche Arten von Situationen und unterschiedliche Zeitlimiten vorgegeben innerhalb welcher möglichst viele Handlungsoptionen zu generieren waren. Unabhängig von der experimentellen Bedingung zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen Apathie und der generierten Anzahl von Handlungsoptionen – je weniger Optionen ein Patient generierte desto höher war der Ausprägungsgrad der Apathie. Dieser Zusammenhang blieb auch bei Kontrolle für

andere klinische Parameter, wie zum Beispiel die Dosis der Antipsychotika oder die kognitive Leistungsfähigkeit bestehen.

Diese Ergebnisse weisen also darauf hin, dass eine beeinträchtigte Generierung von Handlungsoptionen zum Symptom Apathie beitragen kann.

[Abbildung 3]

Bewertung und Auswahl von Handlungsoptionen

Sobald die Handlungsoptionen generiert oder extern vorgegeben sind, können sie bewertet werden. Danach wird typischerweise die Handlungsoption mit dem höchsten Wert ausgewählt und ausgeführt. Die Bewertung einer einzelnen Handlungsoption erfolgt aufgrund des erwarteten Nutzens und der erwarteten Kosten. Diese Variablen sind subjektiv, normalerweise gelernt und beruhen auf Komponenten wie der Grösse und Wahrscheinlichkeit von Belohnung (Nutzen) und Bestrafung (Kosten), sowie des zeitlichen Verzugs bis der Nutzen oder die Kosten eintreten und der Anstrengung, die nötig ist, um die Handlungsoption zu implementieren. Zum Beispiel kann eine Entscheidung darin bestehen, zwischen der firmeneigenen Kantine (durchschnittliches Essen, kargere Einrichtung, kürzerer Weg, sicher offen, billiger) und dem Restaurant in der Nähe des Arbeitsortes (besseres Essen, ansprechendere Einrichtung, längerer Weg, vielleicht nicht offen, teurer) für die Mittagspause zu wählen. Um den Nettonutzen zu bestimmen werden für jede Option die subjektiven Kosten (Anstrengung, Zeit, Risiko, Preis) und die subjektiven Nutzen (Essen, Einrichtung) anhand der Auftretenswahrscheinlichkeit (p) und des erwarteten zeitlichen Verzugs (t) gewichtet und dann voneinander abgezogen.

$$\text{Erwarteter Nettonutzen} = p_1 t_1 (\text{erwarteter Nutzen}) - p_2 t_2 (\text{erwartete Kosten})$$

Wenn eine Person den Nutzen von Handlungsoptionen unterbewertet oder die Kosten überbewertet, kann dies dazu führen, dass auch Handlungsoptionen, welche für die meisten Menschen einen positiven Nettonutzen haben, nicht mehr gewählt werden. Mit anderen Worten, in solchen Situationen würden es die Leute bevorzugen, nichts zu tun, weil der Nettonutzen der meisten Alternativen im Vergleich dazu kleiner ist. Obwohl die Bestimmung und Trennung von Kosten und Nutzen nicht immer einfach ist, gibt es Hinweise darauf, dass Patienten mit Negativsymptomen die Anstrengungskosten von Handlungsoptionen überbewerten und deshalb den Nettonutzen dieser Optionen niedriger bewerten als Patienten ohne Negativsymptome. Wir haben kürzlich die Hypothese untersucht, dass Patienten mit Negativsymptomen körperlicher Anstrengung höhere Kosten beimessen als gesunde Kontrollprobanden (Hartmann, Hager, et al., 2015). Die Studienteilnehmer entschieden sich jeweils zwischen einer kleinen Belohnung (CHF 1), welche sie ohne körperliche Anstrengung bekommen konnten und einer grösseren Belohnung (CHF 1.5 – CHF 5), welche eine grössere körperliche Anstrengung erforderte. Die grössere körperliche

Anstrengung variierten wir als Prozentsatz (40-100%) der für jeden Teilnehmer einzeln bestimmten maximal möglichen Kraftausübung auf einem isometrischen Handgriff während 3.5 Sekunden. Sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit Schizophrenie wählten die Handlungsoption mit der grösseren Belohnung weniger häufig, wenn die dafür erforderliche körperliche Anstrengung zunahm. Innerhalb der Patienten gab es aber einen Unterschied. Wie vorhergesagt, waren jene mit hoher Apathie weniger bereit, höhere Kosten für eine grössere Belohnung auf sich zu nehmen als jene mit niedriger Apathie. Interessanterweise nahm die Bereitschaft, körperliche Anstrengung auszuüben mit zunehmender Apathie, aber nicht mit stärker reduziertem Ausdruck ab. Kontrollanalysen zeigten, dass die Patienten mit höherer Apathie die körperliche Anstrengung an sich nicht als anstrengender empfanden als die Patienten mit niedrigerer Apathie und dass ein zusätzlich gefundener negativer Zusammenhang zwischen Apathie und belohnungsinduzierten positiven Gefühlen die Befunde nicht vollständig erklärt. Diese Befunde zeigen, dass der Nettonutzen von Handlungsoptionen bei Patienten mit erhöhter Apathie durch Anstrengungskosten stärker vermindert wird als bei Patienten ohne Apathie und gesunden Kontrollprobanden. Die Studie führt zudem eine neue Methode ein, mit welcher der Grad von verminderter Motivation und von Beeinträchtigung im zielgerichteten Verhalten einfach gemessen und mit Negativsymptomen in Verbindung gebracht werden kann.

[Abbildung 4]

Lernen aus Handlungsergebnissen

Um den erwarteten Nettonutzen von verschiedenen Handlungsalternativen korrekt zu bewerten, lernen Menschen aus den Ergebnissen ihrer Handlungen und kombinieren Vorhersagen des erwarteten Nutzens und der erwarteten Kosten. Wenn ein Ergebnis einen höheren Nutzen als erwartet hat, wird der vorhergesagte Nettonutzen der Handlungsoption erhöht, wenn das Ergebnis schlechter als erwartet ist, wird der vorhergesagte Nettonutzen verringert. Ein Vorhersagefehler entsteht immer dann, wenn ein Unterschied zwischen eingetroffenem und vorhergesagtem Nutzen auftritt:

$$\text{Vorhersagefehler} = \text{eingetroffener Nutzen} - \text{vorhergesagter Nutzen}$$

Nehmen wir an, wir haben uns entschieden, im Restaurant Mittag zu essen und stellen zu unserer Überraschung fest, dass das Essen (zum Beispiel sanft gegartes Freiland-Ei mit Spinatschaum und Pilzen) noch besser als vorhergesagt ist. Mit anderen Worten, wir erleben einen positiven Vorhersagefehler. Diesen Vorhersagefehler benutzen wir, um unsere bestehenden Vorhersagen anzupassen (und beim nächsten Mal noch eher ins Restaurant statt in die Kantine zu gehen). Lernen entspricht somit dem Erstellen einer neuen Vorhersage aufgrund des vorherigen Vorhersagefehlers:

$$\text{Neue Vorhersage} = \text{Alte Vorhersage} + \text{Lernrate} * \text{Vorhersagefehler}$$

Die Lernrate variiert zwischen 0 (kein Lernen, die alte Vorhersage wird beibehalten) und 1 (die neue Vorhersage wird komplett durch den letzten Vorhersagefehler bestimmt; dieses Modell wird auch als Q-Learning bezeichnet).

Das Lernen des Nutzens von Ergebnissen ist also Voraussetzung für eine angemessene Bewertung des Nettonutzens von Handlungsoptionen, besonders in Situationen, in denen die Ergebnisse nicht mit Sicherheit auftreten oder die Umwelt sich ändert. Eine Serie von Studien von Gold und Kollegen (Gold et al., 2012; Strauss et al., 2011; Waltz, Frank, Robinson & Gold, 2007) hat nun die Hypothese getestet, dass Patienten mit Negativsymptomen im Lernen besonders von positiven Ergebnissen beeinträchtigt sind und deshalb oft nicht die Handlungsalternative mit einem höheren Nettonutzen wählen. In einer typischen Aufgabe (Gold et al., 2012) lernen die Probanden zuerst durch Versuch und Irrtum, welche von jeweils zwei vorgegebenen Handlungsoptionen diejenige mit dem höheren Nettonutzen ist, entweder weil die Handlungsoption häufiger von einem Geldgewinn gefolgt wird oder weil sie häufiger von der Vermeidung eines Geldverlustes gefolgt wird. Patienten mit erhöhter Negativsymptomatik lernten zumindest tendenziell weniger gut als Patienten mit niedriger Negativsymptomatik und gesunde Kontrollprobanden, insbesondere bei Handlungsoptionen, die häufiger von einem Geldgewinn gefolgt waren. Beim Vermeidungslernen mit Handlungsoptionen, die häufiger von einem Verlust gefolgt waren, gab es keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen. Eine Modell-basierte Analyse zeigte zudem, dass die Patienten mit erhöhter Negativsymptomatik Vorhersagefehler eher dazu benutzten, ihre Handlungen anzupassen (ihr Wahlverhalten liess sich am besten mit einem sogenannten Actor-Critic Lernmodell beschreiben:

$$\text{Neues Gewicht} = \text{Altes Gewicht} + \text{Lernrate (Actor)} * \text{Vorhersagefehler}$$

Hier bestimmt der Vorhersagefehler, wie stark man die gewählte Handlung bei der nächsten Wahlsituation gewichtet). Im Gegensatz dazu benutzten die Patienten mit niedriger Negativsymptomatik und die gesunden Kontrollprobanden Vorhersagefehler eher dazu, den Erwartungsnutzen von Zuständen anzupassen (ihr Wahlverhalten liess sich am besten mit dem sogenannten Q-Lernmodell beschreiben; siehe oben).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit Negativsymptomen nicht generelle Lernschwierigkeiten haben, sondern weniger von Belohnungen lernen, da sie positiven Nettonutzen weniger hoch einschätzen. Als Folge davon wird es auch verständlich, wie Apathie zielgerichtetes Verhalten vermindert: Ziele haben weniger Nettonutzen und unerwartete Zielerreichung führt zu weniger Lernen als bei Patienten ohne Apathie.

Therapeutische Implikationen

In den vorangehenden Abschnitten wurde ein Modell entwickelt, das Apathie als Resultat dysfunktionaler Prozesse in einer oder mehreren Entscheidungsphasen versteht. Für die Therapie ergibt sich die Frage, ob und wie sich diese dysfunktionalen Prozesse durch psychologische oder biologische Interventionen beeinflussen lassen. Ein Modell der Entscheidungsfindung kann insbesondere dazu dienen, bereits bestehende Therapieansätze spezifischer auf das Symptom Apathie auszurichten. Ein weiterer Schritt wäre eine Personalisierung von psychologischen und biologischen Therapieansätzen auf der Basis einer individuellen Erfassung dysfunktionaler Entscheidungsprozesse beim einzelnen Patienten. Die Erstellung eines solchen individuellen Profils von Entscheidungsprozessen erfordert standardisierte Testverfahren, an denen zur Zeit gearbeitet wird (Reddy et al., 2015). Im Folgenden diskutieren wir die Möglichkeiten der Modifikation von Entscheidungsprozessen durch psychologische und biologische Therapieansätze, insbesondere solcher für die es bereits Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit gegen Negativsymptome und Apathie gibt.

Es ist bisher nicht untersucht worden, durch welche therapeutischen Interventionen sich die *Generierung von Handlungsoptionen* verbessern lässt. Da kognitive Prozesse hier eine wichtige Rolle spielen, könnten Methoden der kognitiven Remediation von Interesse sein, die eine Vielzahl von psychologischen Verfahren zur Behandlung von Störungen der Kognition bei Patienten mit schizophrenen Psychosen umfassen (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk & Czobor, 2011). Der Effekt solcher Therapieprogramme auf Negativsymptome scheint allerdings eher gering zu sein, wenn nicht spezifisch für Negativsymptome relevante Prozesse trainiert werden. Das hier vorgestellte Modell der Entscheidungsfindung liefert potentielle Anhaltspunkte, welche kognitiven Funktionen zur Verbesserung von Negativsymptomen trainiert werden könnten. So konnten wir bei gesunden Probanden zeigen, dass der Abruf aus dem Langzeitgedächtnis eine wichtige Rolle spielt (Kaiser et al., 2013). Für diesen Prozess sind bereits Trainingsmöglichkeiten verfügbar, welche allerdings noch nicht in Bezug auf die Generierung von Handlungsoptionen eingesetzt wurden.

Wie oben dargestellt, trägt eine Reihe von Prozessen zur *Bewertung und Auswahl von Handlungsoptionen* bei. Ein zentraler Aspekt ist die Verarbeitung des Nutzens oder des Wertes von Handlungsoptionen, der von Patienten mit Negativsymptomen zu niedrig angesetzt wird. Daher fokussieren unterschiedliche Formen kognitiv-verhaltenstherapeutischer Interventionen auf die Antizipation von Freude oder positivem Affekt im Allgemeinen. Mit anderen Worten sollte eine stärkere Antizipation von Freude zu einer höheren Bewertung des Nutzens einer Option führen. Zu erwähnen sind hier Interventionen im Einzelsetting wie zum Beispiel das Motivation and Enhancement Training for Schizophrenia (MOVE) (Velligan et al., 2015) und Interventionen im

Gruppensetting wie das Positive Emotions Program for Schizophrenia (PEPS) (Favrod et al., 2015). Die Repräsentation von Nutzen und Kosten sowie die Berechnung des Nettonutzens stellen auch kognitive Anforderungen, wobei bisher der Effekt primär kognitiver Interventionen hier noch nicht untersucht worden ist.

Hinsichtlich medikamentöser Interventionen wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass die Gabe dopaminerger Stimulantien zu einer stärkeren Gewichtung des Nutzens in Relation zu den Kosten einer Option führt (Wardle, Treadway, Mayo, Zald & de Wit, 2011). Bei Patienten mit neurologischen, insbesondere neurodegenerativen Erkrankungen, werden diese Substanzen zur Behandlung der Apathie eingesetzt (ADMET) (Rosenberg et al., 2013). Die Einsatzmöglichkeiten dieser Substanzgruppe sind jedoch bei Patienten mit schizophrenen Psychosen durch das Risiko psychotischer Exazerbationen begrenzt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass bei hinsichtlich Positivsymptomen stabilen Patienten das Risiko gering ist (Lindenmayer, Nasrallah, Pucci, James & Citrome, 2013). Insofern erscheint es sinnvoll, die dopaminerge Stimulation als Ansatzpunkt für die Behandlung von Apathie auch bei Patienten mit Schizophrenie weiterzuverfolgen. Nicht vergessen werden sollten potentiell negative Effekt von Antipsychotika, die durch die Blockade der Dopamin-Rezeptoren potentiell zu einer ungünstigen Verschiebung der Kosten-Nutzen-Kalkulation führen können. Wir haben beispielsweise gezeigt, dass Antipsychotika bei gesunden Probanden den Nutzen und die motivierende Rolle von Belohnung und belohnungsassoziierten Reizen vermindern kann (Weber et al., 2016).

Hinsichtlich des *Lernens aus Handlungsergebnissen* ergibt sich aus dem beschriebenen Modell von Apathie ein potentielles Problem für verhaltenstherapeutische Methoden und andere psychologische Therapieverfahren, die zu einem erheblichen Anteil auf dem Lernen aus Handlungsergebnissen beruhen (Kanfer & Saslow, 1965). Insbesondere eine Dysfunktion im Lernen von positiven Ergebnissen ist hier problematisch, da Verstärkung durch Belohnung ein essentieller Anteil der psychotherapeutischen – insbesondere der verhaltenstherapeutischen – Behandlung ist. Umso wichtiger erscheint es, das *Lernen von Handlungsergebnissen* durch therapeutische Interventionen zu verbessern. In Studien zur kognitiven Remediation ist bisher ein systematisches Training dieses Prozesses nicht untersucht worden. Einen interessanten Ansatzpunkt bietet die Arbeit von Collins und Kollegen, die einen starken Einfluss der Arbeitsgedächtniskapazität auf das Lernen aus Handlungsergebnissen zeigt (Collins, Brown, Gold, Waltz & Frank, 2014). Ein Training des Arbeitsgedächtnisses wiederum ist in mehreren vorhandenen Trainingsprogrammen integriert und könnte in seiner Wirksamkeit auf das Lernen aus Handlungsergebnissen untersucht werden.

Auch das Lernen aus Handlungsergebnissen ist potentiell durch dopaminerge Medikation beeinflussbar. Im Vergleich zu Placebo verbessert beispielsweise die Gabe von L-DOPA das Lernen

über Belohnung aufgrund von Vorhersagefehlern, während Haloperidol es verschlechtert (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan & Frith, 2006). Keine der beiden Substanzen hatte in dieser Studie einen Einfluss aufs Lernen über Bestrafung, andere Studien, mit anderen Substanzen und Paradigmen fanden aber einen Effekt von dopaminerger Medikation auch aufs Bestrafungslernen (van der Schaaf et al., 2014). Diese Ergebnisse sprechen wie die obengenannten zur Auswahl von Handlungsoptionen für eine weitere Untersuchung dopaminerger Interventionsmöglichkeiten bei Patienten mit Negativsymptomen.

Ausblick

Das hier vorgestellte Modell des Negativsymptoms Apathie als Folge dysfunktionaler Entscheidungsfindung kann als Rahmen sowohl für Grundlagen- als auch Therapieforschung verwendet werden. Dieses Modell erlaubt das Phänomen Apathie in unterschiedliche zugrundeliegende Prozesse zu zerlegen – Generierung von Handlungsoptionen, Bewertung und Auswahl von Handlungsoptionen sowie Lernen aus Handlungsergebnissen. Eine Messung dieser Prozesse sollte also eine Differenzierung des Phänomens Apathie erlauben, die mit klinischen Messinstrumenten aktuell nicht möglich ist. Entscheidend ist dabei, dass die zugrundeliegenden mathematischen Modelle eine quantitative Erfassung der Dysfunktionen ermöglichen. Hinsichtlich der Therapieforschung erlaubt ein solches Modell eine systematische Einordnung und Entwicklung von Therapieansätzen unter Berücksichtigung psychologischer und biologischer Interventionen.

Referenzen

- Aleman, A., Lincoln, T. M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C. & Knegtering, H. (2016). Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res.*
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 784-788.
- Brown, R. G. & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci*, 23(9), 412-417.
- Collins, A. G., Brown, J. K., Gold, J. M., Waltz, J. A. & Frank, M. J. (2014). Working memory contributions to reinforcement learning impairments in schizophrenia. *J Neurosci*, 34(41), 13747-13756.
- Favrod, J., Nguyen, A., Fankhauser, C., Ismailaj, A., Hasler, J. D., Ringuet, A., . . . Bonsack, C. (2015). Positive Emotions Program for Schizophrenia (PEPS): a pilot intervention to reduce anhedonia and apathy. *BMC Psychiatry*, 15, 231.

- Gold, J. M., Waltz, J. A., Matveeva, T. M., Kasanova, Z., Strauss, G. P., Herbener, E. S., . . . Frank, M. J. (2012). Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 69(2), 129-138.
- Hartmann, M. N., Hager, O. M., Reimann, A. V., Chumbley, J. R., Kirschner, M., Seifritz, E., . . . Kaiser, S. (2015). Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr Bull*, 41(2), 503-512.
- Hartmann, M. N., Kluge, A., Kalis, A., Mojzisch, A., Tobler, P. N. & Kaiser, S. (2015). Apathy in schizophrenia as a deficit in the generation of options for action. *J Abnorm Psychol*, 124(2), 309-318.
- Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Morch-Johnsen, L. & Faerden, A. (2016). Individual negative symptoms and domains - Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr Res*.
- Kaiser, S., Simon, J. J., Kalis, A., Schweizer, S., Tobler, P. N. & Mojzisch, A. (2013). The cognitive and neural basis of option generation and subsequent choice. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(4), 814-829.
- Kalis, A., Kaiser, S. & Mojzisch, A. (2013). Why we should talk about option generation in decision-making research. *Front Psychol*, 4, 555.
- Kalis, A., Mojzisch, A., Schweizer, T. S. & Kaiser, S. (2008). Weakness of will, akrasia, and the neuropsychiatry of decision making: an interdisciplinary perspective. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 8(4), 402-417.
- Kanfer, F. H. & Saslow, G. (1965). Behavioral Analysis: An Alternative to Diagnostic Classification. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 529-538.
- Levy, R. & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*, 16(7), 916-928.
- Lindenmayer, J. P., Nasrallah, H., Pucci, M., James, S. & Citrome, L. (2013). A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res*, 147(2-3), 241-252.
- Messinger, J. W., Treméau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A. D. & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev*, 31(1), 161-168.

- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042-1045.
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., . . . Green, M. F. (2015). Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia: Part 1- Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophr Bull*, 41(5), 1045-1054.
- Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P. & Javitt, D. C. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophr Res*, 83(2-3), 237-245.
- Rosenberg, P. B., Lanctot, K. L., Drye, L. T., Herrmann, N., Scherer, R. W., Bachman, D. L., . . . Investigators, A. (2013). Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 74(8), 810-816.
- Strauss, G. P., Frank, M. J., Waltz, J. A., Kasanova, Z., Herbener, E. S. & Gold, J. M. (2011). Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 69(5), 424-431.
- van der Schaaf, M. E., van Schouwenburg, M. R., Geurts, D. E., Schellekens, A. F., Buitelaar, J. K., Verkes, R. J. & Cools, R. (2014). Establishing the dopamine dependency of human striatal signals during reward and punishment reversal learning. *Cereb Cortex*, 24(3), 633-642.
- Velligan, D. I., Roberts, D., Mintz, J., Maples, N., Li, X., Medellin, E. & Brown, M. (2015). A randomized pilot study of MOtiVation and Enhancement (MOVE) Training for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 165(2-3), 175-180.
- Waltz, J. A., Frank, M. J., Robinson, B. M. & Gold, J. M. (2007). Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry*, 62(7), 756-764.
- Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H. & de Wit, H. (2011). Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *J Neurosci*, 31(46), 16597-16602.
- Weber, S. C., Beck-Schimmer, B., Kajdi, M. E., Muller, D., Tobler, P. N. & Quednow, B. B. (2016). Dopamine D2/3- and mu-opioid receptor antagonists reduce cue-induced responding and reward impulsivity in humans. *Transl Psychiatry*, 6(7), e850.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R. & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, 168(5), 472-485.

Abbildung 1. Dimensionen der Negativsymptomatik

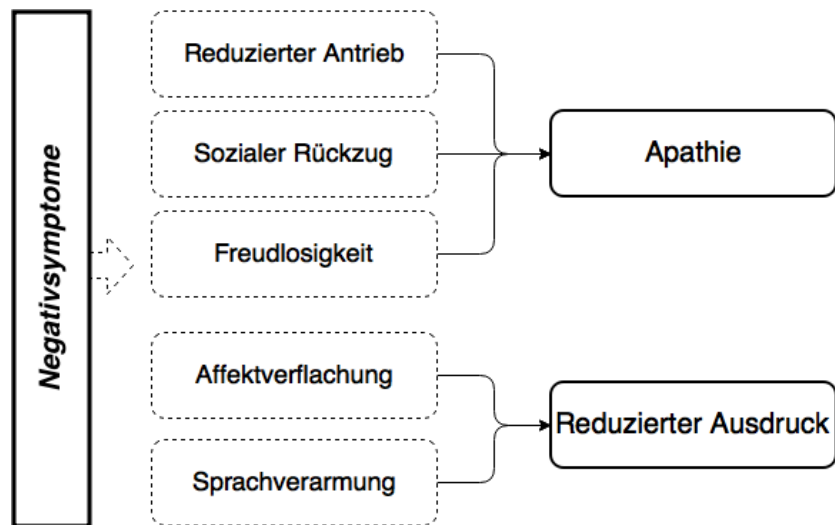


Abbildung 2. Zielgerichtetes Verhalten in alltäglichen und wenig strukturierten Situationen

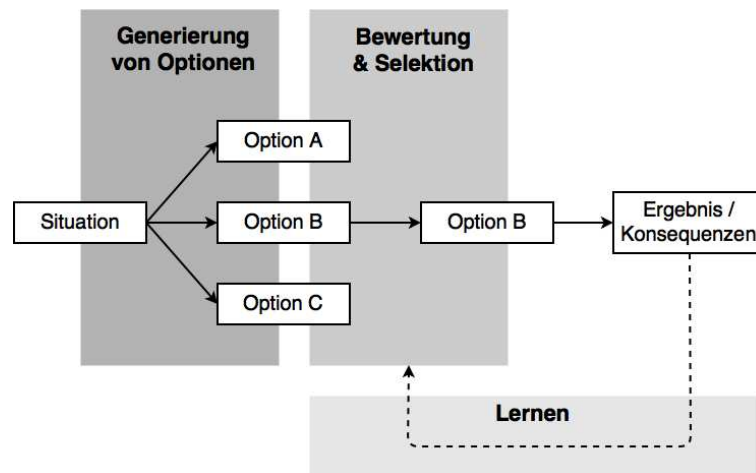


Abbildung 3. Negativsymptome als ein Defizit in der Fähigkeit Handlungsoptionen zu generieren. A. Vereinfachtes Schema einer Situation, bei der das Generieren von Handlungsoptionen eine Rolle spielt. B. Apathie Symptome korrelieren negativ mit der durchschnittlichen Anzahl generierter zielgerichteter Optionen (Hartmann et al., 2015).

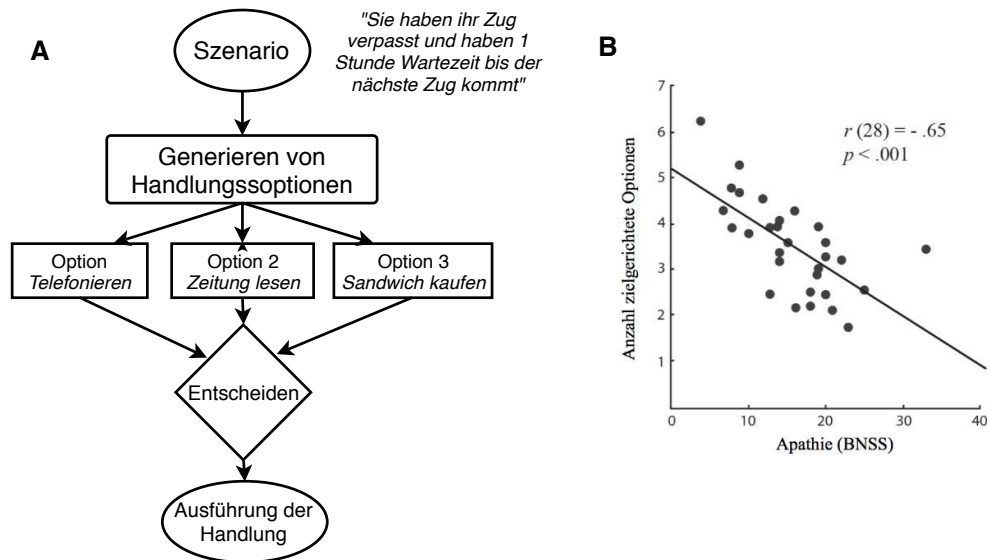


Abbildung 4. Anhand eines einfachen Entscheidungsexperimentes, bei dem die Teilnehmer Geldbelohnung und physischen Aufwand (Kraft auf handgrip) abwägen mussten (A), konnte gezeigt werden, dass Patienten mit stärkeren Apathie Symptomen potentiellen Aufwand in ihren Entscheidungen stärker gewichteten als solche mit weniger starken Symptomen (b). Dieser Zusammenhang wurde jedoch nicht für die Symptomdimension des reduzierten Ausdrucks gefunden (siehe B links) (Hartmann et al., 2015).

